

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-333260

(43) 公開日 平成8年(1996)12月17日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADA		A 6 1 K 31/70	ADA
7/00			7/00	H
				W
7/48			7/48	
31/405			31/405	

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-163046

(22) 出願日 平成7年(1995)6月6日

(71) 出願人 592101002

株式会社加美乃素本舗

兵庫県神戸市中央区熊内橋通3丁目3番25号

(72) 発明者 秋山 純一

兵庫県神戸市中央区熊内橋通2丁目1番11号 株式会社加美乃素本舗研究所内

(72) 発明者 山本 格

岡山県岡山市花尻ききょう町1番地の102

(74) 代理人 弁理士 専 経夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体を必須成分とし、必要に応じて更に他の皮膚炎症抑制作用成分及び/又は過酸化脂質抑制作用成分を複合してなることを特徴とする皮膚外用剤。

【効果】 皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚の老化防止の予防・改善作用を有する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体を必須成分とすることを特徴とする皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚の老化防止の予防・改善作用をもつ皮膚外用剤。

【請求項2】 ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体と他の皮膚炎症抑制作用が知られている成分であるインドメタシン、グリチルリチン酸、グリチルレチン又はアスピリン及びその誘導体のいずれか一つ以上を複合してなることを特徴とする皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚の老化防止の予防・改善作用をもつ皮膚外用剤。

【請求項3】 ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体と過酸化脂質抑制作用があることが知られている成分であるビタミンE及びその誘導体、 $\beta$ -カロチン、ラクトフェリン、オウゴン抽出物、サボテン抽出物、アロエ抽出物、デフェロキサミン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、トランスフェリンのいずれかを一つ以上を複合してなることを特徴とする皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚の老化防止の予防・改善作用をもつ皮膚外用剤。

【請求項4】 L-アスコルビン酸のグルコース配糖体が2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 L-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩がL-アスコルビン酸 2-リン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体、又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体を含有した皮膚外用剤に関するもので、ビタミンC及びその誘導体は従来よりしばしば化粧品などにメラニン色素の生合成酵素であるチロジナーゼの活性阻害による美白作用(シミ・ソバカスの予防・治療)の成分として配合されているが、本発明はこの目的に加え、付加価値の高い異なった配合目的である皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚

の老化防止の予防・改善作用(線状皮膚萎縮の防止と改善、シワの防止の改善)をもつ皮膚外用剤が得られ得ることを見いだしたものである。

【0002】

【従来の技術】 従来、皮膚の外用剤、ことに皮膚の炎症の防止、治療や老化防止・改善又は各種薬効成分を有する物質を処方し、その有効性の優れたものを開発すべく、数多くの試みがなされている。しかし、皮膚の炎症の防止・治療についての薬物には、副腎皮質ホルモン剤のように効果は高い反面、その強い副作用について多くの問題点が指摘されている。また、副腎皮質ホルモン剤以外の炎症剤についても、高い有効性をもつ成分ほど、そのアレルギー作用等の多くの皮膚毒性に関する副作用が報告され、安全性の高い有効性の優れた外用剤が望まれている。これまで美容効果の優れた皮膚の老化防止・改善皮膚外用剤についても、種々の薬効成分について、多くの研究が行われてきたが、皮膚老化のメカニズムは外因的、内因的な要因が複雑に組み合わせられ発症するのであり、安全性が優れて、かつ有効性の高い皮膚外用剤は見つかっていないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記課題を解決するためのもので、安全性が優れて、かつ有効性の高い皮膚外用剤を提供することを目的とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者は長年にわたる基礎研究と応用開発により、皮膚の美白作用が公知であり、その高い安全性が知られているビタミンCの誘導体の中に優れた皮膚の炎症の防止・治療作用と併せて老化防止・改善作用をもつことを発見し、またその作用は他の皮膚炎症抑制作用が知られている成分、また過酸化脂質抑制作用が知られている成分と複合することにより、より高い相乗効果と低い副作用発現性を示すことから優れた皮膚外用剤となり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】 したがって、本発明の皮膚外用剤は、ビタミンC誘導体であるL-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩、L-アスコルビン酸のグルコース配糖体又はL-アスコルビン酸のオリゴ配糖体を必須成分とすることを特徴とするものである。これらのうちL-アスコルビン酸のグルコース配糖体としては、特に2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸が好ましい。L-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムの塩など、この種の分野で使用されているアルカリ金属又はアルカリ土金属の塩を使用することができ、特にマグネシウム塩が好ましい。

【0006】 また本発明は、上記ビタミンC誘導体と他の皮膚炎症抑制作用が知られている成分であるインドメ

タシン、グリチルリチン酸、グリチルレチン又はアスピリン及びその誘導体のいずれか一つ以上を複合してなることを特徴とする皮膚外用剤に関する。

【0007】更に本発明は、上記ビタミンC誘導体と過酸化脂質抑制作用があることが知られている成分であるビタミンE及びその誘導体、 $\beta$ -カロチン、ラクトフェリン、オウゴン抽出物、サボテン抽出物、アロエ抽出物、デフェロキサミン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、トランスフェリンのいずれかを一つ以上複合してなることを特徴とするものである。上記のビタミンC誘導体と複合させる皮膚炎症抑制作用成分及び過酸化脂質抑制作用成分は両者を併せて使用することもできる。

【0008】本発明に用いるビタミンC誘導体である、L-アスコルビン酸 2-リン酸のアルカリ金属又はアルカリ土金属塩又はL-アスコルビン酸のグルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)又はそのオリゴ配糖体は、これらの内の1種又は2種以上を併せて含有させて皮膚外用剤とすることができる。本発明者は上記ビタミンC誘導体を含む皮膚外用剤及び、上記ビタミンC誘導体と他の抗炎症剤又は過酸化脂質抑制作用成分との複合を種々に組み合わせて行い、実験的な検討を行った。

【0009】まず、実験動物モデルにて紫外線照射により発症させた炎症に対する抑制作用をコンピューター画像解析により数値的に検討して有効性の測定を行った。また紅斑発現の弱い紫外線の連続照射により慢性的に炎症を繰り返し与え、線状皮膚萎縮及び弾力線維の変性である皮膚の老化を促進、発症させた実験動物モデルに対して皮膚老化の抑制作用をコンピューターによる画像解析を含む組織学的方法にて検討を行った。その結果、本発明のビタミンC誘導体を含む皮膚外用剤は、その優れた有効性を発症前に塗布する場合の予防的投与と、発症後投与する治療的投与の両実験において優れた有効性を示した。また、ヒトに対する有効性評価実験のため、最小紅斑量の紫外線照射にて皮膚炎症を起こさせる実験系により、動物実験と同じく照射前に行う予防的投与及び、紅斑発症後に行う治療的投与を行い、いずれの系にも、既知の抗炎症剤と同等以上の有効性が同じく確認された。

【0010】本発明に使用するビタミンC誘導体の濃度は、グルコース配糖体(2-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)の場合は0.001~20重量%、アルカリ金属又はアルカリ土金属塩誘導体及びオリゴ配糖体の場合は0.001~30重量%が好ましく、これらはさらに好ましくは0.01~5.0重量%である。いずれの誘導体も0.001%以下の低濃度では、本発明の目的とする有効性が乏しくなる傾向にあり、逆にこれらの誘導体を各々20又は30重量%を越えて配合しても配合量の割りには効果の大きな増加は望めないことから上記範囲が好まし

い。

【0011】本発明において使用される複合すべき皮膚炎症抑制作用成分名及びその配合濃度は、インドメタシンにあっては、好ましくは0.001~5.0重量%、グリチルリチン酸及びグリチルレチン及びその誘導体にあっては、好ましくは0.001~15.0重量%、アスピリン及びその誘導体にあっては、好ましくは0.001~5.0重量%、アズレンにあっては、好ましくは0.01~5.0重量%、ピザボロールにあっては、好ましくは0.001~1.0重量%、 $\gamma$ -オリザノールにあっては0.0001~10重量%であるが、本発明はこれらの配合濃度に限定するものではない。

【0012】本発明において複合される過酸化脂質抑制作用成分名及びその配合濃度は、ビタミンE及びその誘導体は好ましくは0.0001~10重量%、 $\beta$ -カロチンは好ましくは0.00001~1.0重量%、ラクトフェリンは好ましくは0.001~20重量%、オウゴン抽出物の固形物換算での好ましい量は0.00005~5.0重量%、デフェロキサミン及びエチレンジアミン四酢酸及びその誘導体は好ましくは0.0001~3重量%、ウチワサボテン抽出物は固形物換算で好ましくは0.0002~20.0重量%、アロエ抽出物は固形物換算で好ましくは0.0001~10.0重量%、ブチルヒドロキシアニソール及びブチルヒドロキシトルエンでは好ましくは0.001~1.0重量%であるが、本発明はこれらの配合濃度に限定するものではない。

【0013】本発明の皮膚外用剤には、上記必須成分の他に、必要に応じ本発明の効果を損なわない範囲で、ゲル化剤、乳化剤、防腐剤、色素等の着色剤、清涼剤、殺菌剤、保湿剤などの通常皮膚外用剤に添加する任意成分を配合することができる。本発明の剤型としては、クリーム、乳液、ローション、貼付剤等、外用に用いる通常のものであれば特に限定するものではない。本発明の皮膚外用剤の調製にあたっては、前記必須成分及び任意成分を常法に従い攪拌・混合・捏和等の操作を施すことにより製造することができる。

【0014】

【試験例及び実施例】次に本発明の皮膚外用剤の試験例並びに実施例を挙げるが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0015】試験例1

本発明の皮膚外用剤による消炎作用確認試験として、ハートレー系白色モルモットを用いて実験を行った一例を次に示す。すなわち、モルモット背部及び腹側の毛刈及び剃毛を行い、紫外線の照射を行って発症する皮膚の紅斑の抑制作用を照射前に本発明皮膚外用剤を塗布した部位と、照射後に本発明皮膚外用剤を塗布した部位について検討を行った。抑制の判定は照射一定時間後に顕微鏡写真撮影装置にて撮影した画像の紅斑の度合いをコンピューターによる画像解析装置を用い、数値化( $\Delta a$ 値)として行った。試験に用いた本発明の皮膚外用剤の処方

次の通りである。

【0016】本発明外用剤処方

白色ワセリン	40 g
セタノール	10 g
サラシミツロウ	5 g
セスキオレイン酸ソルピタン	5 g
ラクロマクロゴール	0.5 g

\*パラベン

0.2g

各種ビタミンC誘導体

0.5g

pH調整剤

適量

精製水にて

全量 100gとする。

【0017】本発明による試験結果を表1にまとめて示した。

表1 本発明による紫外線の紅斑発症抑制作用

No	被験物質名	濃度 (% w/w)	照射前塗布部位		照射後塗布部位	
			紅斑量 (Δa)	抑制率 (%)	紅斑量 (Δa)	抑制率 (%)
1	アスコルビン酸 2-リン酸マグネシウム	0.5	5.6	15	4.4	37
2	アスコルビン酸 2-グルコシド	0.5	5.3	20	3.8	46
3	グリチルリチン酸ジカリウム	0.5	6.1	8	6.2	11
4	基 剤	—	6.6	—	7.0	—

【0018】表1において、No. 1及び2の被験物質は前記本発明の皮膚外用剤処方のクリームであり、No. 3は前記処方のクリームにおける各種ビタミンC誘導体に代えて従来より抗炎症作用（消炎作用）があることが知られている皮膚外用剤に採用されている成分を陽性対照として試験を行ったものである。No. 4は被験物質を含有しないクリームのベースのみである。この結果からも明らかなように、本発明の皮膚外用クリーム No. 1及び2は紫外線照射前の外用塗布及び紫外線照射後の外用塗布の両方において、優れた紅斑発症抑制作用を示し、またその効果は、これまでその効果が知られている No. 3の抗炎症配合クリームと比べて、2～4倍の高い抑制率をもつことが分かる。

#### 【0019】試験例2

本発明の皮膚外用剤による皮膚の老化防止の予防・改善作用確認試験として、ハートレー系白色モルモットを用いて実験を行った一例を次に示す。すなわち、モルモット

本発明外用剤処方

濃グリセリン

2.0g

エチルヘキサンジオール

2.0g

デカグリセリンモノラウレート

0.5g

カルボキシビニルポリマー

1.5g

トリエタノールアミン

適量

アロエ抽出物

0.5g (本発明の有効成分)

ト背部の毛刈及び剃毛を行い、紫外線及び赤外線照射装置により各々30分と20分の照射を毎週5回、8週間連続して行った。毎回照射を直前に試験部位の剃毛を行い、本発明の皮膚外用剤を塗布投与する群と基剤のみを塗布投与する対照群の2群分から、その有効性について比較を行った。8週間連続して処理を行ったモルモットの各試験部位より皮膚片を1匹につき3ヶ所採取し、ホルマリン固定、パラフィン包埋の後、薄切を行い、通常の方法により、ヘマトキシリン、エオジン染色を実施し、表皮の厚みを測定するため顕微鏡写真撮影を行いコンピュータ画像解析装置により計測した。また、皮膚真皮組織中の弾力線維増殖変性量を定量的に比較するため、同じく薄切皮膚片のワイゲルト染色を行い、顕微鏡写真像中の青黒色に染った弾力線維量をコンピュータ画像解析装置により計測した。

【0020】試験に用いた本発明の皮膚外用剤の処方は次の通りである。

7	8
Ｌ-アスコルビン酸 2-グルコシド	2.0g (本発明の有効成分)
pH調整剤	適量
アルコール	10.0g
精製水にて	全量 100gとする。

対照群は有効成分を無配合としたものを用いた。

\*した。

【0021】本発明による試験結果を表2及び表3に示\*

表2 本発明品による紫外線・赤外線連続照射に対する皮膚の肥厚抑制作用

試験群	照射8週目の皮膚の厚さ (mean±S.D) n=9 単位 (μm)
①群 本発明皮膚外用剤塗布群	96.5±12.5
②群 皮膚外用剤基剤塗布群	135.2±10.1
③群 非照射群	72.8±8.2

表2に示すように本発明皮膚外用剤塗布①群は紫外線・赤外線の連続照射により活発した皮膚の肥厚（皮膚の老化変性）に対して明らかに皮膚外用剤基剤塗布②群と比※

※較して約30%の皮膚肥厚変性抑制作用があり、本発明が優れた皮膚老化防止作用のあることが分かる。

【0022】

表3 本発明品による紫外線・赤外線連続照射に対する皮膚の弾力線維の増殖変性抑制作用

試験群	照射8週目の真皮中の弾力線維の増殖変性量の比較 単位 (%) n=15
①群 本発明皮膚外用剤塗布群	9.28±1.53
②群 皮膚外用剤基剤塗布群	14.05±2.07
③群 非照射群	8.32±1.02

表3に示すように皮膚の弾力線維の増殖変性（皮膚の老化変性）抑制作用について検討した結果、本発明皮膚外用剤塗布①群は皮膚外用剤塗布②群と比較した弾力線維の増殖変性量は約35%抑制されており、本発明が優れた皮膚老化防止作用のあることが分かる。

#### 【0023】試験例3

本発明による皮膚外用剤の皮膚炎症の抑制及び皮膚老化の改善作用の確認試験として、ヒトによる実使用試験を実施した。試験皮膚外用剤は試験例1で使用した基剤クリームに配合濃度を倍増して用い、試験方法は、被験者15名の上腕内側に紫外線照射を行い発症する紅斑の抑制

作用をコンピューター画像解析により測定した。また、皮膚老化改善作用の検討として、57才～65才の被験者10名の手背部皮膚を用いて左右の別々に本発明皮膚外用剤及び基剤対照クリームを1日2回、10日間連続で行い老化に伴い発症している皮膚表面の形態を顕微鏡CCDカメラにより撮影し、次のSCORE法により、本発明の有効性の確認実験を行った。

【0024】score5：皮膚は一定の深さで分布し、皮丘の頂部は明瞭でその三角皮丘も一定した直線に囲まれている。

score4：皮溝はほぼ一定の深さで分布している

が、三角皮丘の頂部に部分的に円形化が見られる。

score 3 : 皮溝の深さは不揃いで、頂部は不明瞭で皮丘の表面に多数の円形化も見られ、三角皮丘の部分的な消失がある。

score 2 : 皮溝と皮丘の区別は剃毛は不明瞭な部分が多く見られ、割線方向に走る多数の溝があり、整った\*

\*三角皮丘はほとんどない。

score 1 : 皮溝と皮丘の判別が不能であり割線方向に走る、多数の深さの異なる陥凹した溝があり、角層の剥離が見られる。

【0025】

表4 本発明による紫外線の紅斑発症抑制作用

No	被験物質名	濃度 (% w/w)	照射前塗布部位		照射後塗布部位	
			紅斑量 ( $\Delta a$ )	抑制率 (%)	紅斑量 ( $\Delta a$ )	抑制率 (%)
①	L-アスコルビン酸 2 グルコシド	2.0	5.7	24	3.9	51
②	グリチルリチン酸ジカリ ウム	2.0	6.2	19	6.0	25
④	基 剤	—	7.5	—	8.0	—

表4に示す通り、No. ①の本発明皮膚外用クリームは紫外線照射前の外用塗布及び紫外線照射後の外用塗布の両方において、優れた紅斑発症抑制作用を示し、またその効果は、これまで紅斑抑制作用が知られているNo. ③の

抗炎症成分配合クリームと比較しても、より高い有効性をもつことが分かる。

【0026】

表5

本発明品による老化現象の改善作用

被験者No	年齢 (性別)	手背5ヶ所の平均score値		
		試験前	10日間塗布後	
			本発明外用剤塗布	基剤塗布
1	57 (男)	3.0	4.0	3.2
2	59 (男)	3.5	4.4	3.5
3	63 (男)	2.8	3.9	3.6
4	65 (男)	3.4	4.0	3.3
5	58 (男)	4.0	4.6	4.6
6	61 (男)	2.9	4.5	3.0
7	64 (女)	3.9	4.6	4.1
8	62 (女)	4.0	4.3	4.0
9	60 (女)	3.6	3.9	3.8
10	59 (女)	4.0	4.0	4.0

表5に示すように本発明皮膚外用剤を21日間塗布した部位は被験者10名の中の8例に明らかにscore値の上昇が見られ、本発明が皮膚の老化現象に対して優れた有効性をもつことが分かる。

\*【0027】実施例1

30 次の処方により、常法にて皮膚の炎症の予防・治療及び皮膚の老化防止・改善効果の優れた皮膚用クリームを調製した。

(単位：g)

ミツロウ	6.0
セタノール	5.0
還元ラノリン	8.0
スクワラン	37.5
脂肪酸グリセリン	4.0
モノステアリン酸グリセリル	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノラウリン酸エステル(20E.O.)	2.0
Ｌ-アスコルビン酸 2-グルコシド	2.0
防腐剤、酸化防止剤	適量
プロピレングリコール	5.0
精製水	にて

全量 100.0ml とする。

【0028】実施例2

次の処方により、常法にて皮膚の炎症の予防・治療及び

皮膚の老化防止・改善効果の優れた皮膚用ローションを調製した。

(単位：g)

グリセリン	5.0
プロピレングリコール	4.0



13	14
オレイルアルコール	0.1
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノラウリン酸エステル(20E.0.)	1.5
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	0.5
Ｌ－アスコルビン酸 ２－リン酸マグネシウム	3.0
オウゴン抽出液	0.2
エタノール	10.0
防腐剤、酸化防止剤	適量
精製水 にて	全量 100.0ml とする。

## 【0029】実施例3

次の処方により、常法にて皮膚の炎症の予防・治療及び

10 皮膚の老化防止、改善効果のすぐれを皮膚用乳液を調製した。

(単位：g)

モノステアリン酸グリセリン	1.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノラウリン酸エステル(20E.0.)	1.5
ステアリン酸	0.5
トリオクタン酸グリセリン	3.0
Ｌ－アスコルビン酸 ２－グルコシド	4.0
インドメタシン	0.1
1, 3－ブチレングリコール	5.0
防腐剤、酸化防止剤	適量
精製水 にて	全量 100.0ml とする。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/60			A 6 1 K 31/60	
31/665	A B E		31/665	A B E